Les immunoglobulines

I. Introduction :

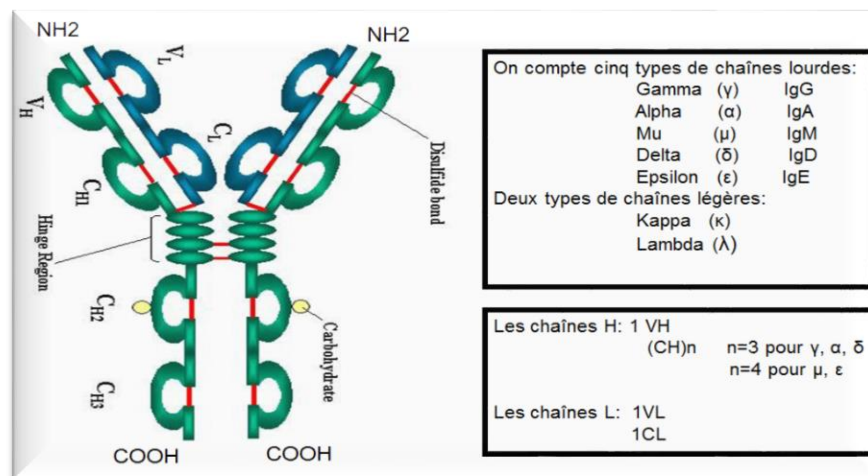
Les immunoglobulines sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène. Ce sont des glycoprotéines globulaires produites par les plasmocytes et douées de multiples activités biologiques, en particulier l'activité anticorps (Ac) : Aptitude à se fixer spécifiquement et de façon réversible à un antigène (Ag).

Leur activité Ac d'une part, et les fonctions effectrices dont elles sont douées (fixation du complément, cytophilie, transfert placentaire….) d'autre part, confèrent aux Ig un rôle primordial dans la réponse immunitaire.

Les Ig sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité, et par leur dualité structurale et fonctionnelle.

II. Structure:

Toutes les Ig, en dépit de leur très grande hétérogénéité, sont bâties sur un modèle de base commun, symétrique, celui de l'IgG monomèrique qui fut la première décrite. C'est un édifice symétrique constitué de **deux chaines lourdes identiques et deux chaines légères identiques.**



Structure de base d'une molécule d'Ig.

Ces chaines sont reliées entre elles par des ponts di sulfures inter caténaires essentiels au maintien de la conformation structurale de la molécule et intra caténaires, permettant la formation de boucles peptidiques d'environ 100 aa appelées DOMAINES (Les chaînes légères comportent deux domaines alors que les chaînes lourdes en possèdent quatre (IgD, IgG, IgA) ou cinq (IgM et IgE).

Il existe sur les chaines lourdes une séquence relativement linéaire appelée ***région charnière (Hinge region)***, Elle permet à la molécule une certaine flexibilité.

a- La chaine lourde :

D'environs 440 aa formée de deux parties :

Partie constante C terminale « CH » : C'est la région constante constituée de trois domaines successifs. Entre le premier et le deuxième domaine se situe la région charnière.

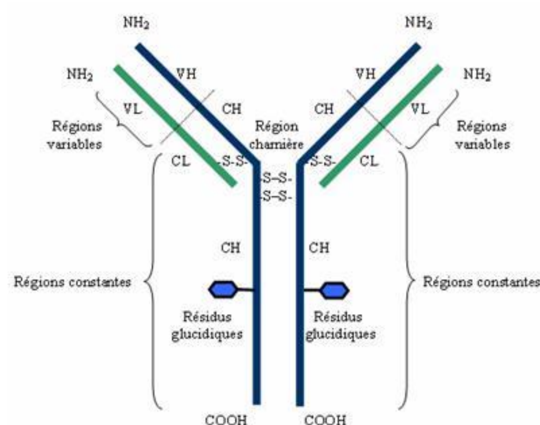
Partie variable N terminale : C'est la région variable « VH ».

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (gamma),α (alpha), μ (mu), δ (delta), ε (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).

b- La chaine légère :

D'environs 220 aa, constituée de deux domaines : Un domaine variable N terminal « VL » et un domaine constant C terminal « CL ».

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (kappa) et λ (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques.



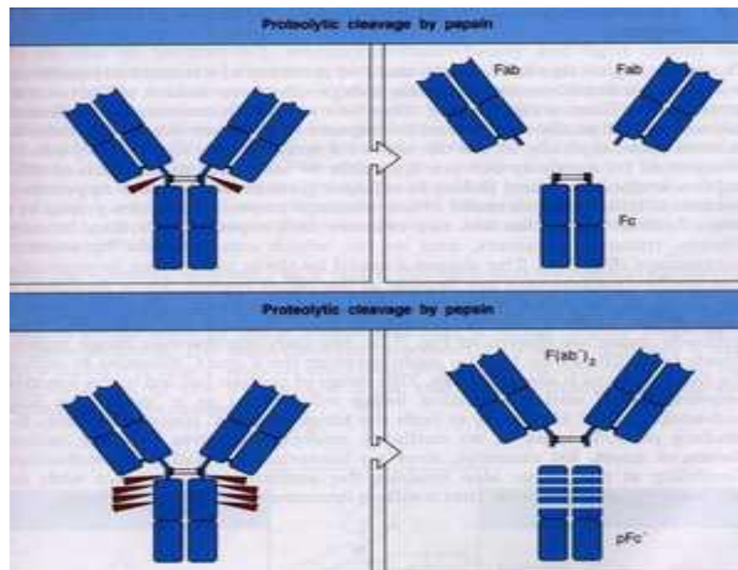
III. Fonctions des immunoglobulines : Dualité structurale et fonctionnelle

Les Ig sont caractérisées par une dualité structurale et fonctionnelle. Les Ig exercent deux types de fonction : La fonction Ac et des fonctions effectrices. Cette dualité fonctionnelle des Ig a pour support leur dualité structurale : la fonction Ac est assurée par la région variable des Ig (domaines VH et VL) alors que les fonctions effectrices sont dues à la région constante des Ig (domaines CH et CL).

Travaux de PORTER :

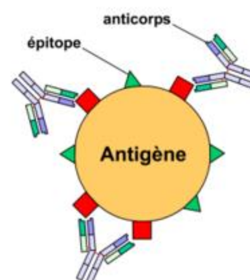
La digestion enzymatique d'une molécule IgG par la papaïne libère 3 fragments : 2 FAB, 1 Fc.

La digestion enzymatique par la pepsine : Un fragment F (ab) ' 2, et un fragment 1 Fc'.



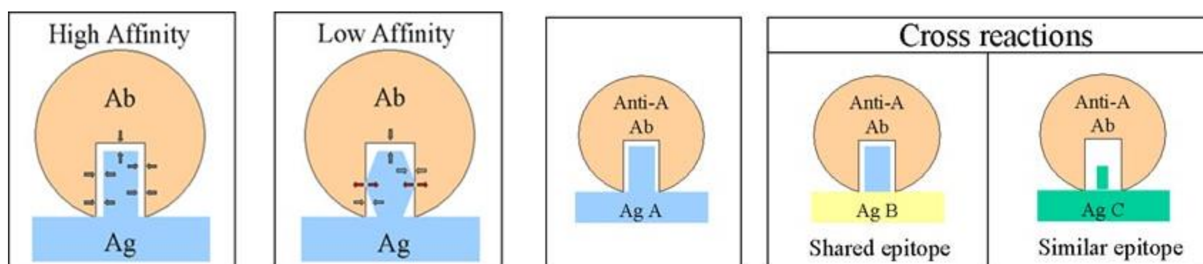
a- Fonction de reconnaissance :

C'est la fonction anticorps, portée par le fragment FAB. L'interaction Ac-Ag impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac.



Cette interaction est basée sur la complémentarité de structure qui détermine l'affinité de l'anticorps pour l'antigène. Elle est spécifique mais il existe des réactions croisées :

- Un même Ac reconnait un épitope présent sur deux molécules d'Ag différentes.
- Un même paratope peut se lier avec des affinités différentes à des épitopes de structure semblable, mais légèrement différents les uns des autres.



Les séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères, ont une très grande variabilité d'une immunoglobuline à l'autre. Elles contiennent des **régions hypervariables** («régions déterminant la complémentarité» ou **CDR** pour **C**omplementary **D**etermining **R**egion) et des régions charpentes (FR pour **F**ramework **R**egions).

b- Fonctions effectrices des immunoglobulines :

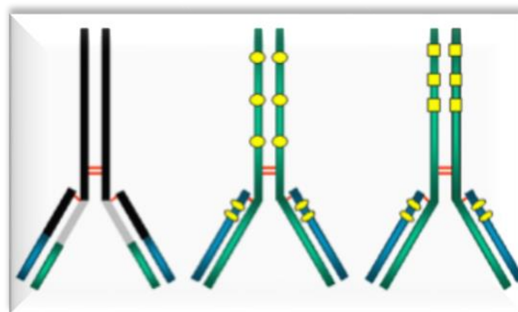
Ce sont des fonctions liées au fragment Fc des Ig : Activation du complément, ADCC, transfert placentaire….

IV. Hétérogénéité des immunoglobulines :

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux : Isotypie, allotypie et idiotypie.

a- Isotypie :

Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants des chaines lourdes et légères.



Déterminants isotypiques

Les caractères isotypiques sont communs à tous les individus d'une même espèce et définissent la classe et la sous classe :

5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE incluant :

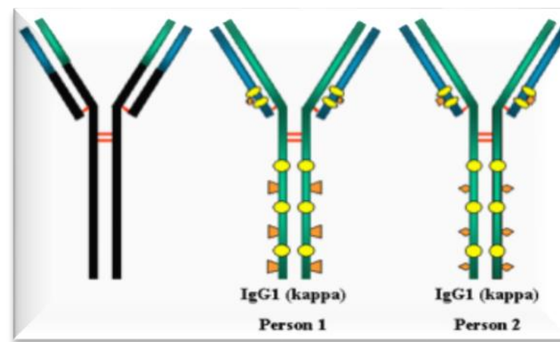
- 4 sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 2 sous classes IgA, IgA1, IgA2.

2 isotypes de chaines légères : Kappa et Lambda.

b- Allotypie :

Les déterminant allotypiques sont présents au niveau des régions constantes des chaines γ « Au moins 25 allotypes », α « Deux allotypes pour la chaine α de l'IgA2 » et κ « Trois allotypes ».

Ils permettent de distinguer les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.



Déterminants Allotypiques

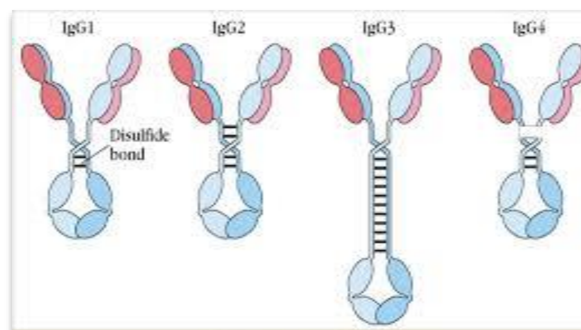
c- Idiotypie :

Les déterminants idiotypiques sont portés par les domaines variables des Ig. Ce sont des déterminants antigéniques qui caractérisent un anticorps donné d'un individu.

V. Caractérisiques des différentes classes d'immunoglobulines :

1- IgG :

- 70 à 75 % du total des Ig sériques soit une concentration sérique de 7 à 14 g/l.
- PM = 150 KDa.
- 4 sous classes : IgG1 à IgG4.



Sous classes d'IgG

- ***Fonctions biologiques :***
  - Activation du complément par voie classique : Sous classes IgG1/2/3.
  - Cytotoxicité à médiation cellulaire ADCC : La liaison d'IgG fixé à la cellule cible cellule infectée par exemple) aux récepteur Fc des cellules NK provoque la dégranulation du NK à l'origine de la mort de cette cellule.
  - Opsonisation.
  - Transfert placentaire : Les IgG sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire.

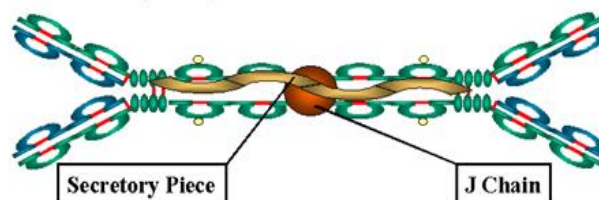
	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4
Structure				
Poids moléculaire (KDa)	146	146	170	146
% des IgG sériques	66	24	7	3
Taux sérique (mg/mL)	9	3	1	0,5
Demi-vie (jours)	21	21	7	21
Activation du complément (voie classique)	++	+	+++	-
Réaction avec C1q	6x	1x	40x	0
Transfert placentaire	+++	+	++	-/+
Liaison aux phagocytes	+	-	+	-/+

Caractéristiques des différents sous classe d'IgG

2- IgA :

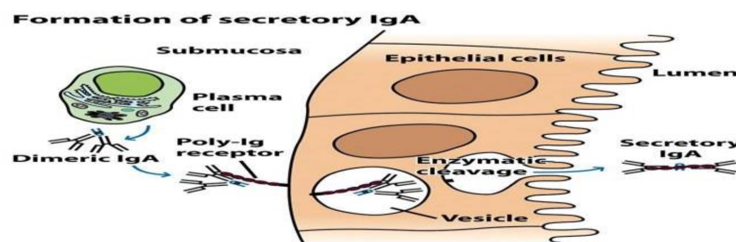
- 15 à 20 % du total des Ig sériques soit 2 à 4 g/l.
- 2 types : IgA sériques et IgA sécrétoires.
- 2 sous classes : IgA1 et IgA2. Les IgA2 représentent 7 % des IgA sériques mais près de la moitié des IgA sécrétoires.
- **IgA sériques :** essentiellement sous forme monomérique, 160 KDa, construit selon le modèle d'IgG avec deux chaines légères et deux chaines lourdes possédant 4 domaines.

- **IgA sécrétoires :** Complexe de deux molécules d'IgA réunies par une chaine J et liées à une glycoprotéine de PM= 80 Kd appelée pièce secrétoire



Structure d'une IgA sécrétoire

L'IgA sécrétoire est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses : le dimère d'IgA liées par la chaines J produites par les plasmocytes sont fixés par le récepteur des Ig polymérisés situés d coté baso-latéral d'une cellule épithéliale. Cette IgA est internalisée par endocytose. Le récepteur est clivé enzymatiquement. Il en reste qu'un fragment lié au dimère d'IgA appelé pièce sécrétoire. L'IgA sécrétoire ainsi formée est libérée à la lumière épithéliale.



Formation de L'IgA sécrétoire

Rôle des IgA sécrétoires :

✓ Rôle de barrière immune :

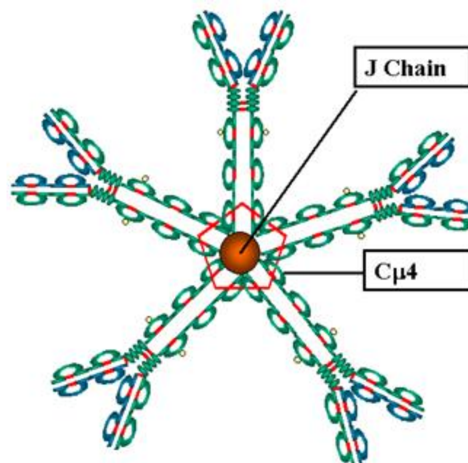
- En s'opposant à l'entrée des agents étrangers dans les épithéliums : Diminuent l'adhésion des bactéries « Salmonelle, V.Cholerae… » aux muqueuses ; facilitant leur mélange au mucus et donc leur élimination.
- Neutralisation des virus « Poliomyélite ».
- Empêche l'absorption des immunogènes alimentaires non dégradés « protéines du lait de vaches…. » à travers le tractus intestinal et qui risquent de provoquer des réactions d'hypersensibilité de type I.

✓ Régulation de la flore bactérienne :

- Action bactériostatique.
- Augmente l'activité bactériolytique des lysozymes.

3- IgM :

- Représentent 10 % environ du total des Ig sériques : 1 à 2 g/l.
- Structure pentamérique avec une chaîne J (jonction) ; PM = 970 KDa.
- La chaîne lourde µ comporte un domaine Cµ4 supplémentaire.



Structure d'une IgM pentamérique

- Les IgM fixent très bien le complément mais ne traversent pas la barrière placentaire et ne sont pas cytophiles vis à vis des cellules phagocytaires.
  Les IgM sont les premiers à apparaître lors de la réponse humorale (réponse primaire).
- Possède un bon pouvoir d'agglutination, de neutralisation de bactéries.
- L'IgM existe aussi sous une forme monomérique à la surface des lymphocytes B, IgM membranaire.

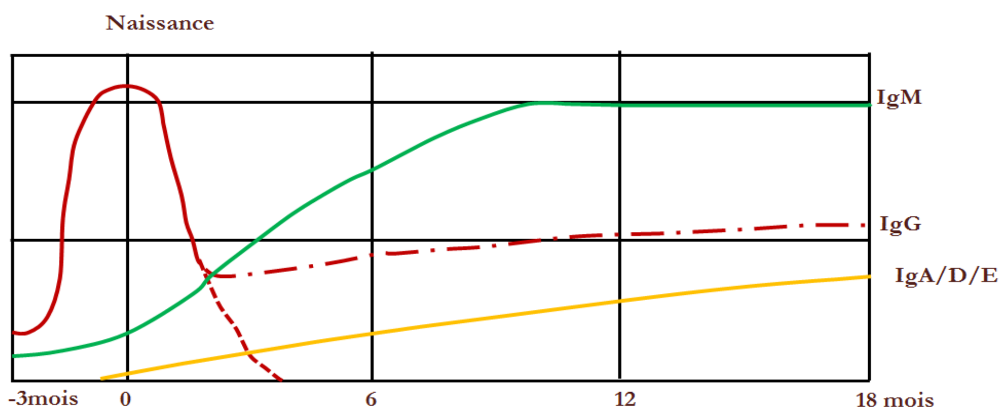
4- IgD :

- Représentent moins de 1 % des Ig sériques, ≈ 0,03 g/l.
- PM : 184 KDa.
- Rôle peu connu pour les IgD sériques.
- L'IgD membranaire représente avec l'IgM membranaire l'essentiel des Ig de surface des lymphocytes B.

5- IgE :

- Présentes à l'état de traces dans le sérum humain normal (≈ 0,0005 g/l).
- PM : 188 KDa.
- Les IgE n'ont pas de région charnière et leur chaîne lourde comporte un domaine CH4 supplémentaire.
- Les IgE sont cytophiles vis à vis des PNE, des monocytes-Mϕ et des plaquettes qui toutes expriment un récepteur de faible affinité pour le fragment Fc des IgE (Fce-RII ou CD 23)
- Les IgE jouent un rôle important dans l'immunité anti-parasitaire (anti-helmintes).
- Cytophiles vis à vis des polynucléaires basophiles (PNB) et des mastocytes qui expriment un récepteur de forte affinité pour le fragment Fc des IgE (FceRI) ; Les IgE jouent un rôle essentiel dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (asthme, rhume des foins, choc anaphylactique...).

VI. Ontogénie des immunoglobulines:



Le foetus est capable de synthétiser assez tôt certaines classes d'anticorps: on décèle des anticorps de classe IgM dès la 10ème semaine de la vie foetale et de très faible quantité d'IgG dès la 12ème. Par contre on ne retrouve pas d'anticorps de classe IgA, IgD ou IgE.

Les IgG maternelles franchissent le placenta. Cependant ce passage reste modeste pendant les deux premiers trimestres de la grossesse: ce n'est que vers la 20ème semaine que la perméabilité placentaire pour cette Ig augmente brusquement.

- L'évolution du taux sérique des différentes classes d'Ig est la suivante:

L'IgMs : Leur taux croit régulièrement depuis la naissance et atteint le taux de l'adulte vers l'âge de 1an.

Les IgG : Le taux à la naissance est égal à celui de l'adulte 'Ce sont les IgG maternelles). La décroissance rapide de ces dernières au cours du premier trimestre explique l'hypogamma globulinémie observée aux alentours de 2-3 mois. Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de deux ans

Quant à **l'IgA, IgD, IgE**, Elles sont beaucoup plus lentes dans leur croissance et le taux de l'adulte n'est atteint que vers la dixième année.

VII. Production d'anticorps au cours de la réponse immunitaire ;

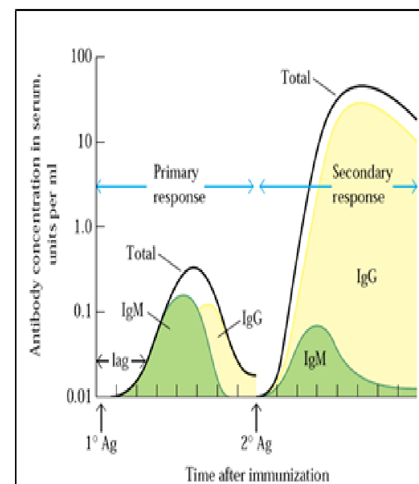
L'introduction d'un Ag donné donne lieu à deux types de réponses selon l'état immunitaire de l'organisme receveur:

- La réponse primaire : Survenant lors du premier contact avec l'antigène.
- La réponse secondaire : Survenant après un deuxième contact, ou lors des contacts ultérieurs avec l'antigène.
-

Ces deux types de réponse se distinguent par :

- L'isotype des Ac produits ;
- La quantité d'anticorps produits ;
- Le délai d'apparition des Ac ;
- L'affinité des Ac produits.

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai de réponse	5 à 10 J	1 à 3 jours
Amplitude de réponse	Faible	100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire
Isotype des Ac produits	IgM > IgG	Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE
Affinité des Ac produits	Faible	Forte
Nature des Ag Inducteurs	Ag T dépendants et Ag T indépendants	Ag T dépendants
Type d'immunisation nécessaire	Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants	Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant
LB répondeurs activés	naïfs	Mémoire



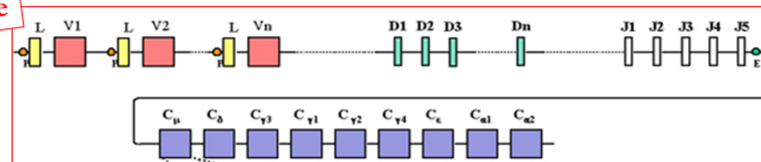
Réponse primaire et secondaire

VIII. Bases génétiques :

Les gènes codant pour les Ig sont portés par 3 chromosomes différents : Chromosome 2 pour les gènes de la chaîne légère k, chromosome 22 pour ceux de la chaîne légère λ et chromosome 14 pour les gènes de la chaîne lourde H.

Chaîne	Chromo.	V	D	J	C
Kappa	2p12	<300	0	5	1
Lambda	22q11	?	0	>6	>6
Ch lourde	14q32	<300	10	4	9

Chaine lourde



Lambda

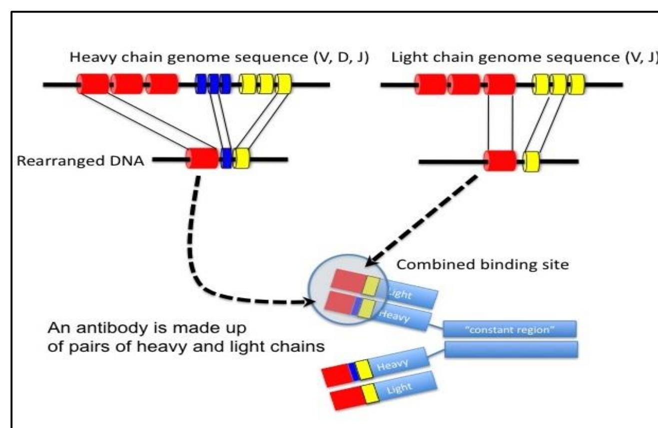


Kappa



Localisation chromosomique et organisation des différents gènes d'immunoglobulines

Il a été montré que l'obtention d'une ***région variable complète*** nécessitait le rapprochement de deux fragments géniques pour les chaînes légères (Un segment V se combine avec un segment J) et de trois pour les chaînes lourdes (combinaison d'un segment D avec un segment J puis rapprochement du segment V du complexe DJ). En effet, pour les deux types de chaînes, on décrit des gènes V et des gènes J (pour jonction). Uniquement pour les chaînes lourdes existe un troisième type de fragment génique, des gènes D (pour diversité) entre les gènes V et des gènes J.



La diversité des anticorps repose sur des ***mécanismes de recombinaisons génétiques*** entre fragments géniques.

1- Réarrangement des gènes des immunoglobulines :

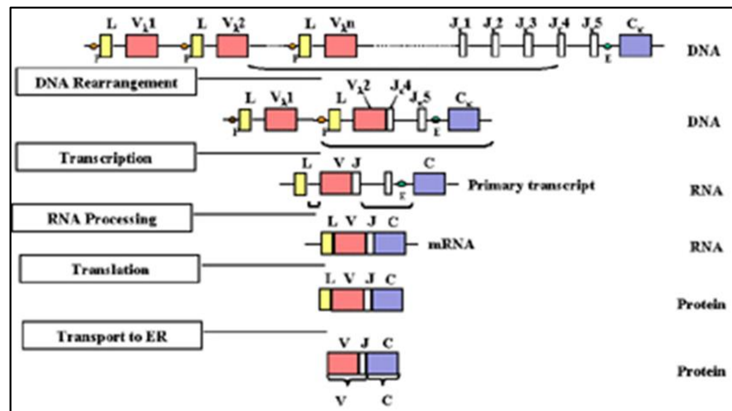
a- Réarrangement des gènes des chaines légères :

On distingue plusieurs étapes conduisant à la production de chaînes légères.

Dans l'ADN en configuration germinale une recombinaison somatique rapproche un **gène V** d'un **gène J** avec excision de l'ADN intercalaire.

Puis il y aura une recombinaison **V-J avec le segment C.**

Un mARN mature est formé qui sera traduit en chaîne polypeptidique.

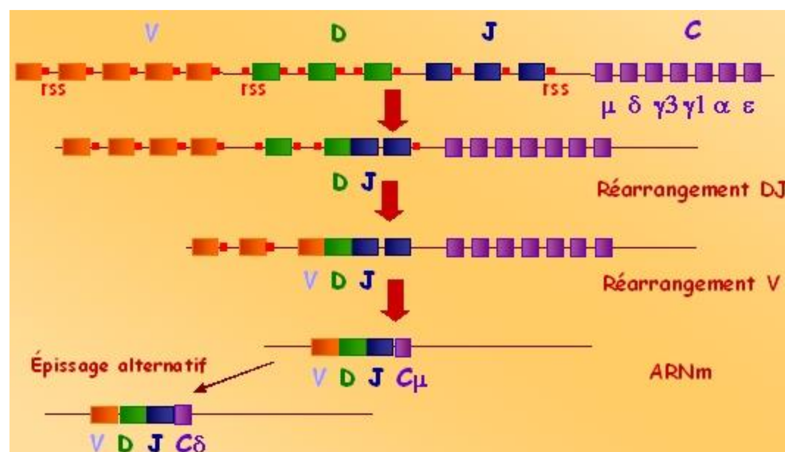


Exemple : Réarrangement des gènes de la chaine Kappa

b- Réarrangement des gènes des chaines lourdes :

Il y a d'abord rapprochement, au hasard, d'un **gène D** et d'un **gène J,** puis l'un des **gènes V** se rapproche de D formant ainsi un complexe **VDJ** qui reste au début éloigné des gènes des parties constantes C.

Ensuite il y a rapprochement entre le **complexe VDJ et le segment C** : On aura la séquence VDJC traduite en la chaîne lourde correspondante.

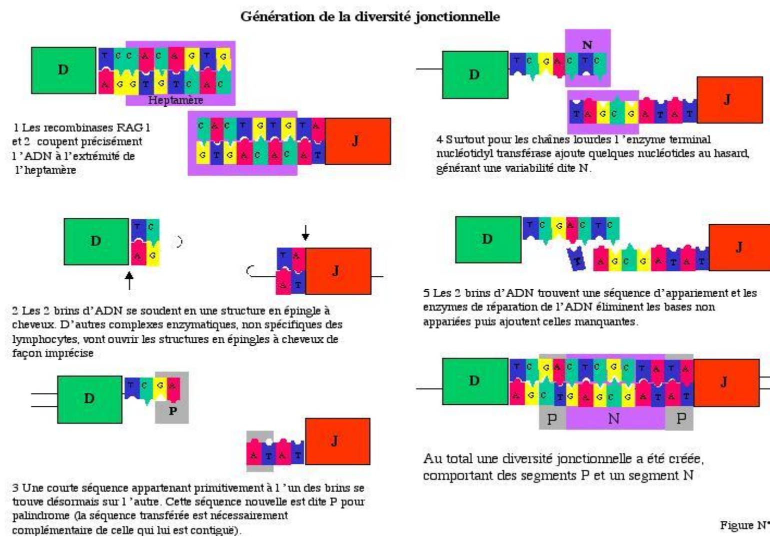


Réarrangement des gènes des chaines lourdes

2- Mécanismes du réarrangement des gènes des immunoglobulines :

Ils sont le fait de ***recombinases Rag-1, Rag-2*** qui reconnaissent des séquences signal spécifiques en 5' et en 3' des gènes D, en 3' des gènes V et en 5' des gènes J et coupent à la jonction de ces séquences. L'ADN intermédiaire est éliminé par délétion sous forme de boucle d'excision, qui est dégradées : l'information génétique comprise entre les deux segments géniques rapprochés par recombinaison est définitivement éliminée.

Le clivage des deux brins d'ADN est imprécis. Il y aura ajout au hasard de quelques nucléotides par complémentarité par des tdt : C'est la **diversité jonctionnelle.**



<u>Génération de la diversité jonctionnelle</u>

3- Hypermutation somatique et commutation isotypique :

Après stimulation antigénique du LB, on assiste à <u>**deux mécanismes**</u> importants :

- ✓ *Hypermutation somatique :*

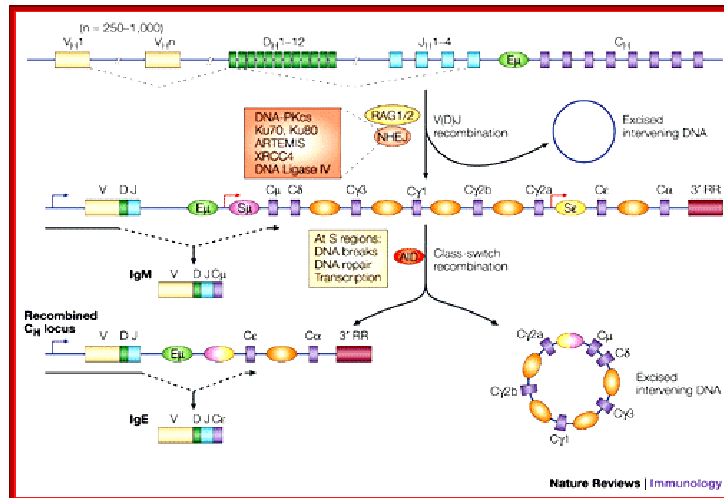
C'est un mécanisme, intervenant au stade de lymphocyte B mature stimulé par son antigène spécifique.

Elle touche les gènes réarrangés des régions variables. Par conséquence, des nucléotides des unités VJ ou VDJ sont remplacés par d'autres ce qui modifie potentiellement la spécificité et augmente l'affinité des Ig.

- ✓ *Commutation isotypique "Switch" :*

Au cours de l'ontogénèse du lymphocyte B, le premier gène fonctionnel qui se forme et s'exprime est un gène VH-D-JH-C µ qui code pour une chaîne µ.

Après stimulation antigénique, l'ADN de la chaine lourde subit un réarrangement supplémentaire au cours duquel l'unité VDJ se combine à un autre segment C d'un autre isotype, ce qui permet la production d'une immunoglobuline d'un autre isotype « autre que l'IgM produite initialement au cours de la réponse primaire », qui peut assurer d'autres fonctions effectrices. Des séquences d'ADN appelées régions de commutation localisées en amont de chaque segment C sont impliquées.



<u>*Commutation isotypique « Switch »*</u>

4- Origine de la diversité :

Plusieurs mécanismes concourent à la diversité des anticorps :

- Existence de plusieurs segments de gènes V, D, J.
- Réarrangement aléatoire des différents gènes codant.
- Diversité jonctionnelle.
- Mutations somatiques ponctuelles au niveau des régions hypervariables.
- Assemblage au hasard des chaines lourdes et légères.